UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1973 N° _

THESE

153

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALAIN LESIOUR

né le 16 mai 1948, à Saint-Cloud

Présentée et soutenue publiquement le 1973

Contribution à l'étude des mégacolons chez les malades mentaux

---

vu, le Doyen

Prèsident : M. COLDEFY J.M., Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1973

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALAIN LESIOUR

né le 16 mai 1948, à Saint-Cloud

Présentée et soutenue publiquement le 19

Contribution à l'étude des mégacolons chez les malades mentaux

---

vu, le Doyen

Prèsident : M. COLDEFY J.M., Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur COLDEFY

Chef du Service de Chirurgie Générale

du Centre Psychiatrique Sainte-Anne,

Qui nous a proposé le sujet de cette thèse

et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

P L A N

INTRODUCTION

LES PLEXUS MYENTERIQUES NORMAUX

Histologie
Méthodes d'études

RAPPEL DES OBSERVATIONS DE J.M. BERTRAND

Présentation des cas
Technique d'examen
Résultats
Conclusions

LES OBSERVATIONS DE MEGACOLON CHEZ DES ADULTES ATTEINTS DE MALADIE MENTALE

Revue de la littérature
Commentaires

LES MEGACOLONS PAR ATTEINTE PRIMITIVE DES PLEXUS MYENTERIQUES

La maladie de Chagas

Description clinique
Anatomie pathologique des mégacolons réalisés par cette maladie
Pathogénie
Conclusions et rappel des résultats obtenus au cours d'expériences visant à détruire les plexus myentériques

La maladie de Hirschsprung

Les formes histologiquement typiques
description
théories pathogéniques
Les formes histologiquement atypiques
description
théories pathogéniques
Conclusions

CONCLUSIONS

Conclusion d'ordre méthodologique
Originalité de l'hypoganglionnisme décrit par J.M. Bertrand
Place des mégacolons décrits chez certains malades mentaux, dans la classification des mégasplanchnies digestives.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les mégasplanchnies digestives, et plus particulièrement les mégacolons, ont fait l'objet de nombreuses publications. Ces publications, d'abord limitées à la description de cas souvent étonnants, ont trouvé, depuis 1942, un commencement de classification qui a permis d'y voir plus clair rt d'orienter les recherches. C'est en effet à cette date que Pierre Hillemand proposa une définition cohérente des mégasplanchnies digestives, aujourd'hui devenue classique. Nous n'y reviendrons donc que brièvement et uniquement pour rappeler la division, en trois groupes, des mégacolons qu'il propose:

Pierre Hillemand distingue en effet:

premièrement, les mégacolons dits congénitaux: la maladie de Hirschprung;

deuxièmement, les mégacolons secondaires à une lésion organique en aval;

enfin, les mégacolons fonctionnels qui "constituent un des chapitres de la mégasplanchnie fonctionnelle digestive... dont la caractéristique est la possibilité de voir disparaître un méga-organe digestif sous l'influence de certaines épreuves, de certaines thérapeutiques étiologiques, en cas d'étiologie comme, pour les voir réapparaître après la suppression de ces dernières!" C'est à l'intérieur de cette troisième catégorie que l'on classe les mégasplanchnies et les mégacolons d'origine nerveuse. Ces affections firent l'objet, en 1965, d'une communication de P. Hillemand à l'Académie de Médecine.

Rapportant les cas de 200 malades atteints d'affections neurologiques diverses (paraplégie, hémiplégie, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, sénilité), cet auteur fait ressortir le nombre important de mégasplanchnies digestives observées chez ces malades. En effet vingt neuf malades présentaient un ou

plusieurs méga-organes digestifs, essentiellement mégarectum et mégacolon. En comparaison un groupe de 50 malades grabataires, indemnes d'affections neurologiques, ne présentait qu'une seule mégasplanchnie.

Chez les vingt neuf malades porteurs de mégasplanchnies, l'examen histologique ne fut possible que dans neuf cas. Et il ne montra pas d'atteinte des plexus myentériques. L'auteur conclut en rapportant ces mégasplanchnies, soit à une atteinte des centres encéphaliques, diencéphaliques ou médullaires, les intégrant ainsi dans la troisième catégorie de sa classification, celle des mégasplanchnies fonctionnelles.

Menant une étude comparable, inspirée par notre Maître, le Professeur Coldefy, dans le service de chirurgie générale de l'hôpital Sainte Anne, J.M. Bertrand devait en 1964 faire des constatations différentes et les rapporter dans sa thèse. Cette thèse lui a permis de décrire l'histologie de la paroi intestinale de cinq malades porteurs de dolicho-mégacolons et atteints, par ailleurs, de maladie nerveuse, essentiellement de démence sénile. L'examen histologique de ces mégacolons, sur lequel nous reviendrons plus longuement, met en évidence une raréfaction des cellules ganglionnaires des plexus myentériques, sans cicatrice schwannienne de dégénérescence . Cette constatation lui permet d'avancer une hypothèse pathogénique selon laquelle cet aspect histologique témoignerait d'un état préalable congénital qui , à la faveur de l'apparition des lésions centrales de la démence sénile, aboutirait à la réalisation de lésions viscérales à type de mégasplanchnie.

On voit d'emblée l'intérêt d'une telle hypothèse qui permettrait de situer ces cas à la frontière de deux des groupes définis par P. Hillemand: les mégacolons congénitaux et les mégacolons fonctionnels.

Dix ans plus tard, il nous a paru intéressant de reprendre ces constatations. Et, toujours sous la direction du Professeur Coldefy, d'essayer de les éclairer à l'aide de travaux recents portant aussi bien sur les plexus myentériques et leur pathologie, sur la maladie de Hirschsprung, que sur d'autres observations de mégacolons chez les malades mentaux.

Notre étude faisant appel à des descriptions d'examens histologiques, il nous a paru nécessaire de la commencer par un bref rappel portant sur les plexus myentériques normaux.

LES PLEXUS MYENTERIQUES NORMAUX

Leur histologie:

Nous reprendrons d'abord la description qu'en fait Delage et que citait déjà J.M. Bertrand.

Il existe tout au long du tube digestif, deux plexus nerveux principaux:

le plexus d'Auerbach situé entre les deux musculeuses et surtout dans l'espace conjonctif qui les sépare l'une de l'autre.

le plexus de Meissner situé dans la sous-muqueuse.

Ces deux plexus sont formés:

.de petits ganglions ou points nodaux, constitués de quelques unités à quelques douzaines de cellules ganglionnaires juxtaposées, entourées d'une fine capsule sympathique de morphologie schwannienne.L'ensemble est entouré de nombreux et fins capillaires "en berceau".

.d'un système de liaisons des points nodaux entre eux.

- liaison directe par de très larges mailles, fibres nerveuses entourées de leur gaine de Schwann.

- liaison indirecte par des cellules ganglionnaires isolées dans la sous-muqueuse et la musculeuse.

Du point de vue physiologique le plexus de Meissner dépend du sympathique et a une action inhibitrice sur les filets venant du pneumogastrique, c'est à dire le plexus parasympathique d'Auerbach.

Les plexus myentériques assurent le contrôle nerveux de la motilité intestinale, motilité qui permet la progression des matières contenues dans l'intestin.

Il existe deux types de neurones myentériques qui diffèrent par leur affinité pour l'argent.

. Les uns sont argyrophiles et représentent entre 5 à 20 % du nombre total des neurones.

. Les autres sont argyrophobes.

. Les cellules argyrophiles sont multipolaires et souvent multiaxonales. Leurs terminaisons nerveuses entourent d'autres neurones mais toujours dans le même ganglion ou dans un autre très proche. Les axones de ces cellules ne quittent pas les plexus et n'atteignent pas les fibres musculaires.

. Les cellules argyrophobes, qui sont très cholinergiques donnent des axones qui forment les liaisons entre les ganglions et vont jusqu'aux fibres musculaires.

Se basant sur cette disposition histologique, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la fonction des cellules argyrophobes est de produire l'acétylcholine et de provoquer la contraction des fibres musculaires, tandis que les cellules argyrophiles sont chargées de contrôler le péristaltisme.

Les méthodes d'étude.

Il est indispensable d'en dire quelques mots, même si, de prime abord, cette question n'apparaît que comme purement technique. Nous verrons plus loin les difficultés d'interprétation qui peuvent surgir lors de la comparaison de travaux effectués à l'aide de méthodes différentes.

Disons d'abord quelques mots des colorations. Sur ce point il n'y a guère de problèmes. La plupart des auteurs s'accordant pour employer les colorations argentiques. On utilise également les colorations à l'éosine, à l'hématoxyline. D'autres techniques enfin font appel à l'indoxyloxydase et à la cholinestérase.

Les difficultés apparaissent lorsqu'il s'agit de la détermination du plan des coupes. Il y a encore quelques années la méthode généralement employée était celle des coupes transversales perpendiculaires à la paroi intestinale. Cette méthode tend actuellement à être supplantée par les sections parallèles à la

paroi intestinale, c'est à dire dans le plan des plexus myentériques. On obtient ainsi une vue de face des plexus, ce qui facilite grandement l'étude de leur réseau neuronal, très complexe. On voit donc déjà apparaître ici une première difficulté dans la comparaison des travaux.

Cette difficulté s'accroît lorsque l'on considère les travaux qui font état d'un comptage des cellules ganglionnaires.

Cette méthode d'analyse quantitative a été préconisée par Koeberlé dans ses publications sur la maladie de Chagas. Il s'agit, dans ce cas, du dénombrement des cellules ganglionnaires sur des coupes transversales, d'épaisseur déterminée. L'introduction de cette méthode quantitative a été fondamentale, car elle a permis d'apprécier, objectivement, le degré de disparition des cellules ganglionnaires lors d'atteinte des plexus myentériques.

Ce principe, de comptage des cellules ganglionnaires, a été conservé lors de l'apparition de la méthode des coupes parallèles à la paroi intestinale. Malheureusement on ne possède pas d'équivalence entre les résultats obtenus avec l'une ou l'autre méthode.

On entrevoit déjà ici la nécessité, quant aux techniques employées, d'une unification dans les travaux consacrés aux plexus myentériques.

Il semble également nécessaire de généraliser la détermination du nombre des cellules ganglionnaires par mm3, du fait d'un degré variable d'hypertrophie ou d'atrophie des différentes tuniques de la paroi intestinale. Il est facilement concevable qu'une hypertrophie des couches musculaires peut donner l'impression d'une raréfaction des cellules ganglionnaires. Impression confirmée si l'on dénombre ces cellules sur une coupe de dimensions données, mais infirmée si on les dénombre relativement

à l'unité de volume et si on rapporte ce quotient au volume musculaire total.

Un exemple de l'intérêt de cette méthode nous est donné par les travaux d'Earlam sur les sténoses intestinales. A propos de cette affection, certains auteurs avaient avancé l'hypothèse d'un accroissement du nombre des cellules ganglionnaires à proximité de la sténose. Earlam, appliquant la méthode décrite ci-dessus, réfuta cette hypothèse. On voit donc, ici, l'intérêt de la généralisation de cette méthode.

RAPPEL DES OBSERVATIONS DE J.M. BERTRAND

Du remarquable travail de J.M. Bertrand, nous extrayons cinq observations de mégacolons acquis de l'adulte, qui ont fait l'objet d'une étude anatomo-pathologique minutieuse de la part du Pr Vedrenne.

Présentation des cinq cas

Ils se répartissent de la manière suivante:

. Une femme de 75 ans, atteinte de démence sénile, opérée pour volvulus total du gros intestin; lors de l'intervention on découvre un volumineux dolicho-mégasigmoïde, que l'on réssèque (80 cm).

. Une femme de 68 ans, atteinte de démence sénile, opérée pour une image de rétrécissement suspect sur un dolicho-mégacolon; résection de 65 cm de sigmoïde.

. Une femme de 33 ans, souffrant d'épilepsie généralisée, opérée pour subocclusion fébrile. On découvre un dolicho-mégasigmoïde et on pratique une hémicolectomie gauche.

. Une femme de 79 ans, atteinte de démence sénile, hospitalisée pour syndrome sub-occlusif à répétition. Cet état est imputé à un dolicho-mégacolon gauche associé à un mégarectum; hémicolectomie gauche.

. Enfin une femme atteinte de démence sénile et opérée pour volvulus causé par un dolicho-mégacolon.

Technique d'examen

Les pièces de colectomie, dans quatre cas, ont été examinées histologiquement à partir de prélèvements étagés.

Dans le cinquième cas, le Professeur Vedrenne a utilisé une technique inspirée de Koeberlé pour l'étude de la maladie de Chagas et dont nous avons déjà parlé. Il s'agit d'un comptage

systématique des cellules nerveuses ganglionnaires sur des éléments circonférenciels totaux, et donc perpendiculaires à la paroi intestinale, répétés tout au long de la pièce opératoire.

L'étude a porté sur toutes les tuniques de la paroi colique et plus particulièrement sur les plexus myentériques dont les modifications morphologiques et numériques ont été minutieusement relevées.

Les colorations utilisées furent l'hématéine-éosine, le trichrome de Masson, la technique de Van Fielson, la coloration de Bielchowsky au nitrate d'argent et la technique de Mallory.

Résultats

Nous ne reprendrons pas, ici, les détails donnés par Bertrand dans sa thèse. Nous nous contenterons de rappeler les conclusions des observations du Professeur Vedrenne.

.Macroscopiquement:

On note un amincissement pariétal,dans l'ensemble modéré, mais toujours présent.

Il en est de même en ce qui concerne la dilatation colique des pièces examinées.

.Microscopiquement:

- les tuniques:

La muqueuse est nettement moins épaisse que normalement. Elle a perdu ses plis. On observe souvent des ulcérations en surface. Les tubes glandulaires sont normaux.

La sous-muqueuse est assez fréquemment le siège d'une légère fibrose. En outre, dans 2 cas, on note un aspect de mélanose colique à minima.

La musculeuse est souvent légèrement hyperplasiée.

- Les plexus myentériques:

Dans tous les cas les cellules plexiques étaient présentes et retrouvées dans la sous-muqueuse et dans les deux musculeuses.

Etude qualitative:

Une analyse attentive des coupes permettait de constater des altérations cellulaires qui, loin d'être rares, offraient tous les types d'images dégénératives connues:

avant tout, atrophie cellulaire avec condensation cytoplasmique réalisant un aspect d'hyperchromatophilie.

au maximum: ratatinement cellulaire avec disparition des structures nucléaires (cet aspect correspond, pour Delage, à une atrophie cellulaire secondaire à une inflammation du tractus digestif).

Enfin et c'est là un point fondamental, il n'a pas été retrouvé de cicatrice schwannienne de dégénérescence, témoin pour Delage de l'existence antérieure des points nodaux plexiques détruits secondairement par une affection intestinale d'origine infectieuse. Nous reviendrons sur l'importance de cette constatation.

Etude quantitative:

Sur le plan quantitatif, on observe un appauvrissement cellulaire indiscutable.Cet appauvrissement est modéré et n'apparaît que par comparaison avec des coupes identiques d'un colon normal ou, c'est la méthode de choix, par comptage systématique des cellules plexiques. La comparaison des chiffres obtenus par Vedrenne avec ceux de Koeberlé donne pour les colons normaux, objective cette diminution du nombre des cellules ganglionnaires. On peut ainsi parler, comme le fait Bertrand, d'un véritable hypoganglionnisme. Cet hypoganglionnisme, s'il n'est pas aussi important que dans la maladie de Chagas où l'on ne retrouve que

5% du nombre total des cellules ganglionnaires, est net. Puisque presque 50% des cellules ganglionnaires manquent, par rapport au colon normal.

Conclusions

Il est possible de résumer ces observations en disant que l'examen histologique de ces mégacolons met en évidence deux sortes d'anomalies:

.Des lésions inflammatoires banales que l'on peut rapporter à la stase des matières fécales ainsi qu'à l'infection, qui règne en permanence dans la partie de l'intestin considérée.

.Des anomalies quantitatives des cellules nerveuses des plexus myentériques; anomalies suspectées à l'examen histologique banal et objectivées par le comptage des cellules ganglionnaires. Il s'agit d'une diminution, par rapport au colon normal, du nombre de ces cellules.

Cet hypoganglionnisme présente deux particularités essentielles:

.Il ne s'accompagne pas de cicatrice schwannienne de dégénérescence témoignant de l'existence antérieure de cellules ganglionnaires

.Il est modéré, mais net.

Il nous appartient de faire une remarque sur la technique employée. Bien qu'elle ne nous apparaisse pas comme étant la meilleure pour effectuer le dénombrement des cellules nerveuses des plexus myentériques, il nous semble possible de retenir les résultats qu'elle a produits. Nous le faisons pour deux raisons:

.Les résultats obtenus par une méthode très similaire dans la maladie de Chagas, ont été corroborés par d'autres méthodes

plus précises;

.Dans les cas qui nous intéressent, les chiffres avancés nous semblent suffisamment s'écarter des chiffres normaux pour qu'ils puissent être considérés comme significatifs.

C'est pourquoi il nous semble légitime de retenir, dans les cas considérés, la notion d'hypoganglionnisme.

Par contre, ce qui nous semble mériter discussion, c'est la question du caractère, congénital ou acquis, de cet hypoganglionnisme. Si, comme l'avance Bertrand, cet aspect est congénital, cela constitue, nous le verrons, une observation tout à fait originale.

C'est pour préciser ce point que nous étudierons deux affections produisant des mégacolons par atteinte primitive des plexus myentériques. L'une, la maladie de Hirschsprung, où cette atteinte est congénitale; l'autre, la maladie de Chagas, où cette atteinte est acquise.

Mais auparavant, nous ferons un bref rappel des différentes publications consacrées au problème des mégacolons chez les malades mentaux. En espérant découvrir, dans cette revue de la littérature, des éléments susceptibles d'éclairer les constatations rapportées dans le présent chapitre.

LES OBSERVATIONS DE MEGACOLON CHEZ LES ADULTES ATTEINTS DE MALADIE MENTALE

Elles sont, nous l'avons dit, rares. De plus, dans un certain nombre de cas, il n'a pas été possible de pratiquer d'examen anatomo-pathologique. Soit que les manifestations de mégacolon aient été traitées avec succès par le seul traitement médical, comme dans les observations d'Ehrentheil et Wells, mais dans ce cas on peut penser qu'il s'agissait de mégacolons fonctionnels. Soit que l'autopsie du malade fut refusée comme dans un des cas rapportés par Zeb et Burrel.

Lorsque cet examen anatomo-pathologique a été pratiqué, il l'a souvent été à l'aide de méthodes conventionnelles. Notamment en ce qui concerne le dénombrement des cellules nerveuses plexiques qui, à notre connaissance, n'a jamais été entrepris chez de tels malades. C'est là une réduction importante de l'intérêt de ces publications, tout au moins en ce qui concerne la question qui nous intéresse.

Dans le souci de ne pas allonger inutilement l'exposé, nous nous limiterons à rapporter les seules constatations concernant les plexus myentériques.

Dans un premier travail datant de 1961, Watkins, Oliver et Rosenberg font état de trois mégacolons géants chez des malades mentaux. L'examen anatomo-pathologique fut effectué sur les pièces opératoires obtenues après colectomie subtotale. Les constatations résultant de l'étude des plexus myentériques sont différentes chez ces trois malades.

Chez l'un on trouve, à côté de cellules ganglionnaires normales, d'autres cellules qui sont modifiées avec noyau altéré et cytoplasme basophile.

Dans une seconde observation, au niveau des zones dilatées, les cellules ganglionnaires sont qualitativement normales, mais paraissent "espacées".

Enfin dans le troisième cas les cellules ganglionnaires paraissent normales tant qualitativement que quantitativement.

Dans une seconde publication, en 1965, Watkins et Oliver rapportent 6 cas de mégacolons chez des malades internés avec des diagnostics divers (déficience mentale, schizophrénie, épilepsie, détérioration mentale). L'examen anatomo-pathologique ne met pas en évidence de diminution du nombre des cellules ganglionnaires. Les auteurs classent ces observations dans le groupe des mégacolons fonctionnels.

Ivan D. Johnston et J.B. Gibson, de Belfast, rapportent 3 observations de malades opérés pour volvulus et porteurs de mégacolons. Deux d'entre eux étaient hospitalisés pour démence sénile et le troisième pour psychose maniaco-dépressive. L'examen anatomo-pathologique, effectué sur des coupes faites à différents niveaux, ne montra pas d'anomalie des plexus myentériques.

Dans une publication de 1963, le polonais Ludwig Garmada fait état de quatre observations de mégacolons chez des malades mentaux, dont deux furent opérés. En conclusion de l'article,

l'auteur émet l'hypothèse que le mégacolon chez les malades mentaux est dû, à la fois à des troubles fonctionnels et à des anomalies congénitales organiques. Malheureusement aucune constatation histologique n'est citée à l'appui de cette hypothèse qui rejoint celle formulée par Bertrand.

Plus récents et plus intéressants sont les travaux de quatre auteurs américains: Kraft, Finby, Egidio et Glenn, qui rapportent, en 1966, les observations de 16 malades, tous atteints d'affections psychiatriques (réaction psychotique, psychose alcoolique, et syndrome post-encéphalitique). Fait important, chez 15 d'entre eux, on relève la coexistence d'une affection neurologique (détérioration mentale, comotion cérébrale, maladie de Parkinson, sclérose multiple, sclérose latérale amyotrophique). Ces malades étaient porteurs de mégasigmoïdes. Du fait de complications diverses, ces malades furent opérés, permettant l'examen anatomopathologique de ces mégasigmoïdes. Cet examen met en évidence une atrophie de la muqueuse, une fibrose de la sous-muqueuse et une hypertrophie de la musculeuse. C'est à dire des lésions identiques à celles décrites par Bertrand. Par contre, les auteurs notent que les cellules ganglionnaires sont conservées. Là encore, il n'y a malheureusement pas d'étude quantitative des plexus myentériques.

Rappelons enfin les constatations, citées dans notre introduction, effectuées par Pierre Hillemand. Chez les 200 malades atteints d'affections neurologiques diverses, et,

entre autre, de démence sénile, les 10 examens anatomo-pathologiques effectués (dans le groupe de 29 malades porteurs de mégasplanchnies digestives) n'ont mis en évidence aucune anomalie des plexus myentériques.

Les différentes publications que nous avons analysées, si elles semblent n'apporter que peu d'éléments susceptibles de nous intéresser, méritent néanmoins quelques commentaires.

Tout d'abord il faut noter que, parmi les malades mentaux dont il est question, un certain nombre sont atteints d'affections neurologiques; et que d'autres sont atteints d'affections psychiatriques dans lesquelles il existe, à peu près certainement, un substratum organique. Cette notion de lésion du système nerveux, dans la genèse des mégasplanchnies digestives, est importante à noter. Elle a été justement soulignée par Bernard Hillemand. On la retrouve également dans les observations effectuées par Bertrand dont les malades étaient atteints de démence sénile ou d'épilepsie.

D'autre part, il est bon de souligner que, même s'il n'apporte aucun argument en faveur de cette affirmation, un des auteurs (Garmada) soulève l'hypothèse de la participation de lésions congénitales organiques dans la genèse des mégacolons chez les malades mentaux.

Enfin, notons qu'aucun de ces travaux n'est vraiment pleinement comparable à l'étude réalisée par Vedrenne. Aucun n'utilise la méthode de dénombrement cellulaire, ce qui aurait été extrêmement intéressant. Notamment dans un des cas rapportés par Watkins et ses collaborateurs où il

est fait mention de cellules plexiques "espacées".

Après cette brève revue de la littérature consacrée aux mégacolons chez les malades mentaux, il nous appartient de de revenir aux problèmes posés par l'hypoganglionnisme décrit par Bertrand. Est-il congénital ou acquis? Quel en est le mécanisme pathogénique? Telles sont les questions auxquelles il nous faut tenter de répondre. Pour ce faire, il y a lieu de rappeler l'aspect des mégacolons par atteinte primitive des plexus myentériques.

LES MEGACOLONS PAR ATTEINTE PRIMITIVE DES PLEXUS MYENTERIQUES

L'étude de ces mégacolons nous semble indispensable pour tenter de répondre à la question que nous énoncions plus haut: l'hypoganglionnisme intestinal, décrit chez les malades mentaux, est-il congénital ou acquis?

Pour ce faire, il est légitime de se référer à deux affections que l'on peut qualifier d'exemplaires dans la façon dont elles produisent un mégacolon. L'une par atteinte acquise des plexus myentériques, la maladie de Chagas, l'autre par atteinte congénitale de ces plexus, la maladie de Hirschsprung.

La maladie de Chagas

Nous dirons d'abord quelques mots de l'aspect clinique et évolutif de cette maladie, dont la localisation géographique, strictement sud-américaine, fait qu'elle est souvent méconnue en Europe.

Il s'agit d'une maladie infectieuse endémique dont est responsable un trypanozome (Trypanosoma Cruzi). Ce parasite et son vecteur (Reduviid bug) ne sont rencontrés, ensemble, qu'en Amérique du Sud. A l'intérieur de cette partie du monde, la maladie est surtout rencontrée au Brésil, spécialement dans l'état de Minas Ferais où l'on estime que 25% de la

population en est atteinte.

Du point de vue clinique, cette maladie présente deux phases:

Une phase aigüe qui survient dans l'enfance, après la piqûre par le vecteur et qui se caractérise par un état de malaise général s'accompagnant de fièvre, de douleurs musculaires et d'anorexie. Puis surviennent une hépatosplénomégalie et un oedème généralisé. La mort survient fréquemment, par défaillance cardiaque ou méningo-encéphalite.

Une phase chronique qui survient, 30 à 40 ans plus tard, chez les sujets ayant survécu. Elle se manifeste alors par des lésions de différents viscères: cardiomégalie avec troubles de la conduction, mégacolon et mégaoesophage.

Le mégacolon observé au cours de cette phase chronique, tardive, de la maladie, intéresse principalement le sigmoïde et peut atteindre des dimensions considérables. Ainsi dans un cas rapporté par Koeberlé, le colon fut capable de contenir, lors de l'autopsie, trente litres de liquide.

L'anatomie pathologique de ces mégacolons est bien connue. Nous emprunterons à Arrigo Raia la description qu'il en fait après étude de 205 cas.

Macroscopiquement, cet auteur note une hypertrophie des couches musculaires au niveau de la partie dilatée. Hypertrophie qui va en s'amenuisant en remontant le colon et qui

finit par disparaître au niveau où cesse la dilatation colique.

Microscopiquement il décrit:

outre l'hypertrophie des couches musculaires,

des lésions des plexus myentériques dont il note la diversité et qui sont maximales au niveau de la partie terminale du gros intestin où l'on observe les aspects suivants;

Dans les cas les plus avancés, les plexus intramuraux sont remplacés par un tissu fibreux dense avec une infiltration de neutrophiles et de lymphocytes ainsi que quelques plasmocytes et éosinophiles. Dans la plupart des sections on ne trouve pas de cellules nerveuses, hormis quelques rares cas où l'on met en évidence quelques unes de ces cellules mais dégénérées, avec absence de noyau et rétraction du cytoplasme.

Dans les cas les moins avancés, et qui correspondent à une moindre durée d'évolution de la maladie, l'hypertrophie est moins évidente et les lésions moins nombreuses. Les plexus nerveux sont constitués par un tissu fibreux dense dans lequel on trouve un petit nombre de cellules, certaines apparemment normales, d'autres avec un cytoplasme intensément coloré et sans noyau. Dans certains segments de ces plexus on note un infiltrat inflammatoire formé d'éosinophiles et de neutrophiles. Dans d'autres segments on note une dégénérescence des cellules entre les deux couches musculaires, avec dislocation périphérique du noyau, rétraction et hyperchromie du cytoplasme.

Tel est l'aspect qualitatif de ces altérations des

plexus myentériques. L'aspect quantitatif n'est pas moins remarquable puisque Koeberlé, grâce à sa méthode de dénombrement cellulaire sur des coupes étagées, a chiffré à 90% environ la disparition des cellules ganglionnaires. L'appauvrissement cellulaire le plus important étant rencontré au niveau du rectum, où il ne reste plus que 5% du nombre normal des cellules.

Du point de vue pathogénique, et même si l'on n'a pas encore de certitude quant au mécanisme par lequel il agit, la responsabilité du trypanosome cruzi est certaine. Parmi les différentes hypothèses soulevées pour tenter d'expliquer la destruction des cellules ganglionnaires, citons: l'action directe du parasite, l'action d'une toxine neurotrope, la destruction par un processus inflammatoire ou allergique, la disparition secondaire des cellules nerveuses par dégénérescence des cellules de Schwann, enfin l'ischémie par modifications histologiques des artérides irriguant les plexus myentériques.

Quoiqu'il en soit, on peut sans crainte d'erreur affirmer que le mégacolon dans la maladie de Chagas résulte d'un hypoganglionnisme, lui même secondaire au processus infectieux dont est responsable le trypanosome.

Les aspects histologiques rencontrés aux différents stades de la maladie nous semblent intéressants à comparer à ceux décrits par Vedrenne chez les malades mentaux.

Il nous semble, en effet, possible de considérer l'intense fibrose des plexus myentériques de la maladie de Chagas comme le témoin histologique de la présence antérieure de cellules ganglionnaires (affirmation soutenue par la quasi-totalité des auteurs). Cet aspect, manquant dans les observations de Vedrenne, signe le caractère acquis des lésions des plexus myentériques.

De cette étude de la maladie de Chagas, on peut conclure qu'il n'existe pas, dans les observations faites par Bertrand, de témoin histologique de l'existence antérieure des cellules nerveuses des plexus myentériques. En conséquence, le manque relatif de ces cellules chez les malades mentaux, nous apparaît comme un fait distinctif remarquable, qu'on peut considérer comme étant congénital.

Cette conclusion est étayée par les résultats des nombreux travaux expérimentaux visant à détruire les plexus myentériques. L'action de différentes substances a été testée. Citons les expériences utilisant ma mépacrine, différents poisons du fuseau cellulaire, le sené et différentes drogues neurotoxiques. Aucun de ces travaux, réalisant des lésions acquises des plexus myentériques n'aboutit à un aspect histologique des plexus myentériques identique à celui rapporté par Vedrenne.

Le caractère congénital de l'hypoganglionnisme, relevé chez des malades mentaux, nous semblant établi, nous allons maintenant

aborder l'étude de la maladie de Hirschsprung, qui représente l'exemple type de l'aganglionnisme congénital.

La maladie de Hirschsprung ou mégacolon congénital

Nous ne reviendrons pas sur les aspects cliniques et évolutifs de cette maladie bien connue. Par contre l'étude histologique de la maladie, tant de la forme typique que des formes atypiques, sera abordée plus en détail. De même en ce qui concerne les différentes hypothèses pathogéniques avancées pour cette maladie.

- L'aspect histologique typique de la maladie.

Nous reppellerons d'abord qu'il existe deux zones coliques distinctes:

une zone distale aganglionnaire, inefficace en ce qui concerne la motilité intestinale;

et une zone sus-jacente, dilatée par les matières qui ne peuvent progresser plus loin

Histologiquement la zone dilatée ne présente pas d'anomalies des plexus myentériques. Encore que tous les auteurs ne soient pas d'accord sur cette affirmation. Barbara Smith, par exemple qui, dans deux cas, note une désorganisation des plexus dans cette zone.

C'est la zone aganglionnaire terminale qui présente les lésions caractériqtiques:

.absence totale de plexus myentériques,

.ces plexus sont remplacés par un réseau de troncs nerveux amycliniques. Ces troncs seraient, pour Delage et d'autres auteurs, des cals schwanniens de dégénérescence témoignant de l'existence antérieure de cellules nerveuses. Nous verrons plus loin que cette thèse ne fait pas l'unanimité.

Nous exposons maintenant les deux principales hypothèses pathogéniques avancées pour la maladie de Hischsprung: l'hypothèse vasculaire d'Earlam et le défaut de migration des cellules nerveuses. Cette dernière étant l'hypothèse généralement acceptée.

Pour Earlam, l'hypothèse est que l'ischémie temporaire, durant approximativement quatre heures, est le mécanisme de base par lequel les cellules ganglionnaires sont sélectivement détruites, sans dommages durables pour les autres composants de la paroi intestinale. Cette ischémie peut résulter de la tension de rotation que l'intestin subit lors du développement embryonnaire. Une tension de rotation excessive entraînerait une interruption du flux sanguin par occlusion artérielle (de même que dans une anse volvulée), doù une anoxie responsable de la destruction des cellules ganglionnaires. Les artères les plus affectées par cette rotation excessive étant celles qui irriguent les deux extrémités de l'intestin.D'où la fréquence significative du mégaoesophage achalasique et du mégacolon aganglionnaire, tous deux situés aux extrémités de l'intestin, par rapport aux autres aganglionnoses intestinales

siégeant au milieu du tube digestif (mégaduodénum, mégagrèle).

Dans cette hypothèse, les gros troncs nerveux amyéliniques seraient le reliquat des cellules ganglionnaires détruites par l'anoxie.

Telle est l'hypothèse vasculaire que le manque de place nous oblige à résumer.

L'hypothèse d'un défaut de migration des cellules nerveuses est celle généralement admise. Pendant le développement du système parasympathique, les neurones préganglionnaires, situés soit dans le noyau vague, soit dans la moelle sacrée, émettent leurs axones. Quelques temps plus tard, les cellules ganglionnaires qui vont former les différents plexus, notamment les plexus myentériques, migrent le long de ces axones qui leur servent, en somme, de guide. Les troncs nerveux amyéliniques caractéristiques de l'histologie de la maladie de Hirschsprung seraient les vestiges de ces axones. La migration des cellules ganglionnaires n'ayant pas eu lieu, du fait d'une lésion de la crête neurale. Chez l'individu indemne de cette maladie, les axones parasympathiques régressent et disparaissent. Cette théorie semble vérifiée expérimentalement par les travaux de Compenhout et Huther.

On voit que les deux théories s'opposent radicalement. Dans la théorie vasculaire la migration des cellules ganglionnaires a eu lieu, puis ces cellules sont détruites par l'anoxie et laissent une cicatrice schwannienne. Dans la seconde théorie,

c'est l'absence de migration des cellules ganglionnaires qui est le fait fondamental.

Cependant ces théories ont un point commun. Toutes deux expliquent, de façon différente d'ailleurs, l'existence des troncs nerveux amyéliniques rencontrés lors de l'étude des formes histologiquement typiques de la maladie. Ces troncs nerveux n'existent pas dans les observations effectuées par Vedrenne. Force est donc de constater qu'il n'est pas possible d'apparenter les mégacolons décrits par J.M. Bertrand avec ceux que réalise la maladie de Hirschsprung. Tout au moins en ce qui concerne les formes histologiquement typiques de cette affection.

Mais nous allons voir maintenant que cette maladie réalise des formes histologiquement atypiques qui ne sont pas sans présenter un certain intérêt pour expliquer les observations rapportées par Bertrand.

- Les formes histologiquement atypiques de la maladie

Au cours de l'étude de certains cas de maladie de Hirschsprung, différents auteurs ont pu observer, sur une même pièce opératoire, au moyen de coupes histologiquement sériées, plusieurs variétés d'anomalies des cellules ganglionnaires.

C'est ainsi que les américains Hermann, Izaut, et Bolande, rapportent trois observations effectuées chez des enfants.

.Dans le premier cas, les coupes faites au niveau du colon gauche montrent l'absence de cellules ganglionnaires des plexus myentériques: les troncs nerveux amyéliniques, habituellement rencontrés, étant également absents. Les autres coupes, faites à différents niveaux du tractus digestif, sont normales.

.Dans un deuxième cas les sections étagées mettent en évidence une diminution progressive, avec dégénérescence secondaire, des cellules ganglionnaires qui débute au milieu du jéjunum. Tout au long de l'iléon et du colon les cellules ganglionnaires sont absentes. Elles sont remplacées, par endroits, par des troncs nerveux amyéliniques.

.Dans la troisième observation il existe une agénésie totale des plexus myentériques débutant à 146 cm de la jonction duodéno-jéjunale, et s'étendant distalement au reste du tube digestif. On ne note pas les troncs nerveux amyéliniques habituels.

Ces observations sont à rapprocher de celles faites par A.M. Abboudi, qui avance, à propos de ces formes histologiquement atypiques de la maladie de Hirschsprung, une hypothèse pathogénique.

Pour lui, il existe, à côté des formes typiques de la maladie, des formes où l'on note des variations dans le nombre et la densité des cellules ganglionnaires. Ces formes seraient dues, probablement, à une affection contractée dans les derniers mois de la vie intra-utérine. Elles continueraient leur évolution après la naissance, de multiples facteurs intervenant

dans la genèse de cette évolution. Il cite entre autres facteurs:

.Les anomalies vasculaires et les troubles hydroélectrolytiques locaux au niveau de la membrane cellulaire.

.Le sludge d'intolérance alimentaire protidique et glucidique.

.Le sludge d'origine bactérienne.

On voit qu'il existe, dans ces observations de formes atypiques de mégacolon congénital, certaines similitudes avec les cas qui nous intéressent. Notamment nous y avons un exemple d'hypoganglionnisme ne s'accompagnant pas de la présence de troncs nerveux amyéliniques. Cependant aucune observation n'est véritablement comparable à celles de Bertrand.

Peut-être avons-nous, dans les facteurs susceptibles d'expliquer les formes atypiques de maladie de Hirschsprung, des éléments pour une théorie étiopathogénique des mégacolons chez les malades mentaux. En tout cas nous pensons qu'il n'est pas possible, dans l'état actuel de nos connaissances, de ramener, purement et simplement, les observations faites par Bertrand à des formes atypiques de maladie de Hirschsprung.

CONCLUSIONS

Au terme de notre étude, portant sur cinq observations de mégacolon chez des malades mentaux, il nous semble possible de tirer quelques conclusions:

La première est d'ordre méthodologique. Nous pensons avoir montré comment la diversité des techniques histologiques employées, et l'absence d'analyse quantitative des plexus myentériques, rendent la quasi totalité des observations publiées de mégacolons chez les malades mentaux difficilement utilisables. C'est pourquoi il nous semble nécessaire de proposer, pour l'étude histologique des plexus myentériques, l'emploi d'une méthode standard.

Cette méthode doit comprendre deux temps:

- D'abord une analyse qualitative des plexus, effectuée à l'aide de coupes passant par des plans parallèles aux plexus. C'est en effet de cette façon que l'on objective, au mieux, le délicat réseau neuronal de ces plexus et ses éventuelles altérations.

- Ensuite une analyse quantitative, c'est à dire le comptage des cellules ganglionnaires. L'utilisation de cette technique de dénombrement, préconisée par Koeberlé et utilisée dans un de nos cas par Vedrenne, constitue à notre sens une des conditions du progrès dans l'étude des mégacolons.

Cette proposition étant formulée, nous exposons maintenant

nos conclusions concernant l'aspect d'hypoganglionnisme rapporté par J.M. Bertrand dans sa thèse de 1964.

L'étude histologique minutieuse de cet hypoganglionnisme, et sa comparaison avec les altérations plexiques rencontrées dans la maladie de Chagas, nous semble en montrer le caractère congénital. En effet on ne retrouve pas, dans les observations que nous avons rapportées, de cicatrice schwannienne de dégénérescence, témoignant de l'existence antérieure des cellules ganglionnaires.

Cet hypoganglionnisme, s'il est tout à fait différent de l'aspect réalisé par la forme histologiquement typique de la maladie de H irschsprung, n'est pas sans similitudes avec les formes histologiquement atypiques de cette maladie. C'est pourquoi nous pensons qu'il existe probablement dans se genèse, des facteurs identiques à ceux proposés pour expliquer la pathogénie de certaines formes atypiques de mégacolon congénital.

Ces différentes constatations nous amènent à conclure qu'il s'agit d'un hypoganglionnisme congénital d'un type n'ayant pas encore été décrit.

Ces conclusions, quant à l'originalité de cet hypoganglionnisme congénital, nous incitent à soutenir l'hypothèse formulée par J.M. Bertrand dans la conclusion de son travail. Comme lui nous pensons que, chez certains malades mentaux, le mégacolon résulte de la conjonction de deux facteurs. D'un côté

l'hypoganglionnisme congénital, de l'autre la dégradation du système nerveux due à l'affection neurologique.

L'association de ces deux facteurs, dans la genèse de l'affection, permet à ces mégacolons d'occuper une place originale dans la classification que Pierre Hillemand propose pour les mégasplanchnies digestives: c'est à dire de se placer à la jonction entre les mégacolons congénitaux et les mégacolons fonctionnels.

VU: LE DOYEN
Signé: F. DELBARRE

VU: LE PRESIDENT
Signé: J.M. COLDEFY

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR D'ACADEMIE
Signé: R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ABBOUDI:

"Critères numériques dans l'histologie de la maladie de Hirschsprung et problèmes nosologiques".

Ann. Chir. inf. 1971 tome 12 n°5 pp 303-316

BARNETT et WALL:

"Megaduodenum resulting from the absence of the parasympathetic ganglion cells, in the Auerbach Plexus".

Ann. of surg. 141: 525 - 535, 1955

BENTLEY:

"Posterior excisional anorectal myotomy in management of chronic fical accumulation".

Arch. dis. child. 1966, 144-147

BERENYL et coll.:

"Megasigmoïd syndrome in diabetes and neurologic siseases"

Am. J. of gastro. 1967, 47, 311-320

BERTRAND:

"Les complications des dolicho-mégacolons chez le malade psychiatrique"

Thèse, Paris 1964, n°1021

CASELLA:

"Achalasia of the oesophagus: Pathologic and ethiologic considerations"

Ann. surg. 160, 474-487, Sept. 1964

"Fine structure changes in achalasia of the oesophagus"
Am. J. path. Fev. 65, 279-288

CHERNEY:
"Intestinal stenosis following strangulated hernia"
Ann. Surg. 1958, 148: 991-994

DYER, DAWSON, SMITH, TODD:
"Obstruction of bowel due to lesion in the myenteric plexus"
Brit. Med. J. Mars 69, 686-689

EARLAM:
"Ganglion cell changes in experimental stenosis of the gut"
Gut Mai 1971

"A vascular cause for aganglionic bowel, a new hypothesis"
Am. J. Dig. Dis. 17, 255-261, 1972

"Congenital stenosis of the gut: an experimental study in the chick embryo"
Brit. J. Surg. 59, 74, 1972

"Gastrointestinal aspect of Chagas' disease"
Am. J. Dig. Dis. 17, 559-571, 1972

EHRENPREIS:
"Hirschsprung's disease"
Am. J. Dig. Dis. 16, 1032-1052, 1971

"Acquired megacolon as a complication of rectosigmoïdectomy for Hirschsprung's disease"
Arch. Dis. Child. 40, 180-182, 1965

EHRENTHEIL, WELLS:

"Megacolon in psychotic patients, a clinical entity"

Gastro-enterology 2, 285-294, 1955

EMERY:

"Colonic retention sydrome (megacolon) associated with immaturity of intestinal intramural plexus"

Proc. Roy. Soc. Med. nº 3, 222-223, 1973

FERREIRA-SANTOS:

"Aperistaltis of the oesophagus an colon (megaoesophagus and megacolon) etiologically related to Chagas' siseasc"

Am. J. Dig. Dis. nº8 1961

GARMADA:

"Mégacolon chez les malades mentaux"

Polski Tygodnik Lekarski nº7 1768-1771, 1963

HERMANN, IZAUT et BOELANDE:

"Aganglionosis of the intestine in siblings"

Surgery. 664-669, 1963

HILLEMAND, BERNARD:

"Manifestations digestives au cours des troubles du système nerveux central"

Thèse, Paris 1955, Foulon éditeur

" Retentissement digestif des affections organiques des systèmes nerveux central et végétatif"

EMC, Estomac, Intestin 9089 C30 1968

HILLEMAND Pierre:

"Les mégacolons"

EMC. Estomac, Intestin 1963

"Les mégagrèles chroniques"

EMC, Estomac, Intestin, 1963

"Remarques sur les mégasplanchnies digestives d'origine nerveuse"

Bull.Acad. Nat. Med. 1965, 7 dec.

JOHNSTON, GIBSON:

"Megacolon and volvulus in psychotics"

Brit. J. Surg. Janvier 1960

KRAFT, FINBY, EGIDIO, GLENN:

"The megasigmoïd syndrome in psychotic patients"

J. A. M. A., 1099-1101, 1966

LISTER:

"Abnormal arteries in Hischsprung's disease"

Arch. Dis. Child. 149, 1966

OTTOLENGHI, GUGLIEMI, PEDRAZOLLI, PERRINO:

Destruction sélective et régénération des plexus nerveux de l'intestin de rat après perfusion neuro-toxique"

Ann. Chir. Inf. nº2, 107-112, 1971

RAIA:

"Pathogenesis and treatment of acquired megacolon"

Surgery, Gyn., Obst. 757-771, 1955

"Pathogenesis and treatment of acquired megacolon"
Am. J. of Dig. Dis. 1961

ROY:
"Resection of hindgut for idiopathic megacolon in adolescence"
Brit. J. Surg. 55, 106-109, 1968

SMITH:
"The myenteric plexus in drug-induced neuropathy"
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 506-510, 1967

"The myenteric plexus in Chagas' disease"
J. Pathol. 94, 462-463, 1967

"Myenteric plexus in Hirschsprung's disease"
Gut, 8, 308-312, 1967

"Effect of irritan purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse"
Gut, 9, 139-143, 1968

"Disorders of the myenteric plexus"
Gut, 11, 271-274, 1970

STONE, HENDRIX, SCHUSTER:
"Aganglionosis of the entire colon in an adolescent"
Gastroenterology: 48, 636-641, 1965

SWEAT, SPENCER, WIERMAN:
"Aganglionosis of the entire colon"
Am. J. Surg. 120, 764-768, Dec. 70

SZNESZEWSKI, STEGGERDA:

"The effect of the hypoxia on the electrical slow wawes of the canine small intestine"

Am. J. Dig. Dis. 13, 169-177, 1968

"The effect of hypoxia on the mecanical activity of the canine small intestine"

Am. J. Dig. Dis. 13, 1968

WALKER? KEMPSON, TERNBERG:

"Aganglionosis of the small intestine"

Surgery, 60: 449-457, 1966

WATKINS, OLIVER:

"Giant megacolon in the insane"

Gastroenterology, 48: 718-725, 1965

ZEB, BURREL:

"Acquired megacolon in the insane"

Gastroenterology, 33: 625-630, 1957